

Gambaran Ultrasonografi Kelainan Endometrium pada Penderita Kanker Payudara yang Mendapat Terapi Hormonal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo

Hijriah Thayyib, Mirna Muis, Bachtiar Murtala

Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

Corresponding Author:

Name: Hijriah Thayyib

Email: yahdililhaq@gmail.com

INFO ARTIKEL

Kata Kunci:

Penebalan endometrium, Terapi hormonal, Ultrasonografi transvaginal;

How to cite:

Thayyib H, Muis M, Murtala B. (2020). Gambaran Ultrasonografi Kelainan Endometrium pada Penderita Kanker Payudara yang Mendapat Terapi Hormonal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Nusantara Medical Science Journal. 2020; 5(2), 87-96

DOI: nmsj.v5i2.13408

ABSTRAK

Pendahuluan: Penelitian ini bertujuan untuk menilai gambaran ultrasonografi kelainan endometrium pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi hormonal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

Metode: Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pemerintah Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan Januari sampai bulan Mei 2020. Sampel sebanyak 66 pasien yang telah mendapat terapi hormonal minimal 6 bulan berturut-turut dan dilakukan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal. Metode analisis yang dilakukan adalah Uji Chi Square/Uji Fisher dan Uji T Independen. **Hasil:** Pada penelitian ini, rentang usia terbanyak pasien kanker payudara adalah antara 41 – 50 tahun. Dari 66 pasien yang diteliti, terdapat 34 pasien yang premenopause dan 32 pasien yang menopause. Terdapat 46 pasien yang mendapat terapi Tamoxifen, 20 pasien yang mendapat terapi Aromatase inhibitor.

Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penebalan endometrium pada pemeriksaan ultrasonografi transvaginal dengan pemberian terapi hormonal pada penderita kanker payudara dengan nilai $p=0,232$. Terdapat hubungan bermakna antara status menstruasi dengan penebalan endometrium pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi hormonal dengan nilai $p=0,002$. Terdapat hubungan bermakna antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan penebalan endometrium

pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi hormonal dengan nilai $p=0,037$. Tidak terdapat hubungan bermakna antara penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap penebalan endometrium dengan nilai $p=0,946$. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nullipara dengan kejadian penebalan endometrium dengan nilai $p=0,256$.

Copyright © 2020 NMSJ. All rights reserved.

1. INTRODUCTION

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering ditemukan pada wanita. Insiden kanker payudara sangat bervariasi di seluruh dunia. Insiden lebih tinggi di negara maju seperti Eropa dan Amerika Serikat dibandingkan dengan negara berkembang diantaranya Afrika dan Asia¹. Mayoritas pasien terdiagnosis pada usia di atas 50 tahun, wanita paling banyak menderita kanker payudara, hanya 1% laki-laki yang terdiagnosis sebagai kanker payudara². Berdasarkan data National Breast and Ovarian Cancer, diketahui bahwa perempuan umur kurang dari 40 tahun berisiko untuk terkena kanker payudara yaitu 1 per 200 penduduk dan risiko ini akan meningkat tajam seiring dengan bertambahnya usia³

Melalui pemeriksaan imunohistokimia, pasien kanker payudara dapat terdeteksi apakah bersifat *Estrogen Receptor-positive (ER-positive)* atau bersifat *Estrogen Receptor-negative (ER-negative)*. Kanker payudara yang mengekspresikan banyak reseptor estrogen di permukaannya disebut *ER-positive*, dan yang kurang mengekspresikan reseptor estrogen disebut *ER-negative*. Kanker payudara dengan *ER-positive* memberikan prognosis yang lebih baik untuk keberhasilan penggunaan terapi hormonal.⁴

Secara umum kerja terapi adjuvant hormonal adalah mencegah pertumbuhan dan perkembangan kanker yang diduga berkaitan dengan peran hormon estrogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker payudara⁵. Pada pasien kanker payudara dengan *ER-positive*, dilakukan terapi hormonal yang merupakan salah satu dari jenis terapi adjuvant sistemik yang biasa diberikan setelah terapi lokal definitif untuk kanker payudara. Tamoxifen merupakan jenis terapi hormonal yang paling sering digunakan. Tamoxifen merupakan anti estrogen nonsteroid sintetik yang bekerja dengan cara berikatan secara kompetitif terhadap reseptor estrogen, sehingga menghambat aksi dari estradiol⁶. Pemberian jangka panjang tamoxifen, pada beberapa penelitian menunjukkan adanya efek samping berupa peningkatan ketebalan endometrium. Endometrium yang menebal dapat merupakan suatu gambaran dari polip, hiperplasia atau kanker endometrium.²

Tamoxifen merupakan suatu *Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)*, berikatan dengan *ER* seperti halnya estrogen, namun mengubah bentuk *ER* dengan cara yang berbeda⁷. Tamoxifen memperlihatkan aktivitas antagonis dan agonis estrogen ganda tergantung pada konteks jaringan, sel atau gen. Tamoxifen akan bertindak menyerupai estrogen pada endometrium, tulang, hati dan bahkan pada beberapa gen di payudara. Sementara pada mayoritas gen di payudara, tamoxifen bertindak sebagai antagonis dalam menghambat *estrogen-dependent transcription*⁸

Dosis kumulatif yang tinggi dari tamoxifen memiliki risiko relatif 3 – 7 kali terhadap terjadinya kanker endometrium yang biasanya diawali dengan tanda klinis pendarahan abnormal⁹, mengumpulkan dari berbagai penelitian bahwa kanker endometrium yang terjadi akibat penggunaan tamoxifen berkisar antara 0 – 8%, sedangkan penelitian lain menemukan angka 2%⁶. Gambaran patologis awal proses tersebut adalah hiperplasia endometrium dengan atau tanpa sel atipikal. Semakin kompleks derajat hiperplasi dan semakin banyak ditemukan sel atipikal, maka risiko kanker endometrium semakin besar⁹

2. METHODS

Penelitian ini merupakan studi observasi dengan metode *cross sectional*, untuk menilai penebalan dan echogenitas endometrium berdasarkan ultrasonografi transvaginal pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi hormonal.

3. MAIN HEADING OF THE ANALYSIS OR RESULTS

Sebanyak 66 subyek penelitian yang memenuhi kriteria sampel penelitian. Subyek menjalani pemeriksaan USG transvaginal *gray scale* dengan menggunakan probe 5 – 7,5 MHz.

1. Karakteristik data dasar

Karakteristik data dasar diperoleh dari anamnesis terhadap subyek penelitian yang meliputi usia subyek, faktor risiko kanker payudara terkait paparan estrogen, serta lama penggunaan tamoxifen dan aromatase inhibitor.

Tabel 1. Jenis terapi hormonal berdasarkan kelompok usia

Usia	Terapi Tamoxifen		Terapi aromatase inhibitor	Total
	Premenopause	Postmenopause		
≤ 40 thn	12 (32,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (18,2 %)
41 – 50 thn	21 (56,8 %)	2 (22,2 %)	2 (10 %)	25 (37,8 %)
51 – 60 thn	4 (10,8 %)	6 (66,7 %)	9 (45 %)	19 (28,8 %)
≥ 60 thn	0 (0 %)	1 (11,1 %)	9 (45 %)	10 (15,2 %)

Sumber : Data primer

Jumlah subyek yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini adalah 66 orang. Usia terbanyak adalah pada rentang 41 – 50 tahun diikuti kelompok rentang 51 – 60 tahun sebanyak 19 subyek (28,8 %). Santa-Maria (2020) menyatakan tamoxifen sebagai *Selective Estrogen Receptor Modulator* dapat diberikan pada penderita kanker payudara premenopause. Sementara aromatase inhibitor umumnya diberikan pada wanita kanker payudara ER (+) postmenopause.

Pada penelitian ini pula, didapatkan usia menarche subyek rata-rata 13,27 dengan usia minimum adalah 11 tahun dan usia maksimum adalah 15 tahun. Menarche awal maupun menopause terlambat sama-sama menyebabkan akumulasi siklus menstruasi pada wanita lebih banyak, sehingga paparan estrogen yang diterima akan lebih banyak dibandingkan usia menarche maupun menopause normal. Menarche awal didefinisikan sebagai keadaan pertama kali terjadi menstruasi pada usia sebelum 11 tahun. Menopause terlambat didefinisikan sebagai berakhirnya siklus menstruasi yang periodik pada usia diatas 55 tahun¹⁰. Usia menarche paling cepat

pada penelitian ini adalah 11 tahun dan yang terlambat adalah 15 tahun. Usia menopause rata-rata adalah 49,55 tahun dengan standar deviasi 2,45.

2. Hasil pemeriksaan USG transvaginal terhadap penebalan endometrium

Tabel 2. Distribusi ketebalan endometrium pasien berdasarkan jenis terapi hormonal

Ketebalan endometrium (mm)	Tamoxifen	Mean	Aromatase Inhibitor	Mean
1,0 – 1,9	3		6	
2,0 – 2,9	18		4	
3,0 – 3,9	6		3	
4,0 – 4,9	3		3	
5,0 – 5,9	7		3	
6,0 – 6,9	3		0	
7,0 – 7,9	3	3,81	1	2,92
8,0 – 8,9	0		0	
9,0 – 9,9	1		0	
10,0 – 10,9	0		0	
11,0 – 11,9	0		0	
12,0 – 12,9	1		0	
13,0 – 13,9	1		0	
Total	46		20	

Sumber : Data primer

Tabel 3. Ketebalan endometrium pada pengguna tamoxifen dan aromatase inhibitor

	Tidak menebal	Menebal	Jumlah	Nilai p
TAM	42	4	46	0,232*
Als	16	4	20	

* : Uji Chi Square Als :Aromatase Inhibitor TAM : Tamoxifen Sumber : Data primer

Tabel 4. Nilai rata-rata ketebalan endometrium pasien

	Mean	SD	Nilai p
TAM	3,81	2,71	0,130**
Als	2,92	1,81	

** : Uji T Independen Sumber : Data primer

Tabel 5. Distribusi ketebalan endometrium pasien berdasarkan status menstruasi

Ketebalan endometrium (mm)	Premenopause	Mean	Postmenopause	Mean
1,0 – 1,9	3		6	
2,0 – 2,9	14		8	
3,0 – 3,9	3		6	
4,0 – 4,9	2		4	
5,0 – 5,9	4		6	
6,0 – 6,9	3		0	
7,0 – 7,9	2	3,93	2	3,13
8,0 – 8,9	0		0	
9,0 – 9,9	1		0	
10,0 – 10,9	0		0	
11,0 – 11,9	0		0	
12,0 – 12,9	1		0	
13,0 – 13,9	1		0	
Total	34		32	

Sumber : Data primer

Tabel 6. Ketebalan endometrium berdasarkan status menstruasi

Status Menstrual	Tidak menebal	Menebal	Jumlah	Nilai p
Pre	34	0	34	0,002*
Post	24	8	32	

* : Uji *Chi Square* Pre : Premenopause Post : Postmenopause
 Sumber : Data primer

Tabel 7. Nilai rata-rata ketebalan endometrium berdasarkan status menstruasi

Status Menstrual	Mean	SD	Nilai p
Pre	3,93	3,03	0,174**
Post	3,13	1,71	

** : Uji T Independen Sumber : Data primer

Tabel 8. Distribusi ketebalan endometrium pasien pada kelompok terapi Tamoxifen berdasarkan status menstruasi

Ketebalan endometrium (mm)	Premenopause	Mean	Postmenopause	Mean
1,0 – 1,9	3		0	
2,0 – 2,9	14		4	
3,0 – 3,9	3		3	
4,0 – 4,9	2		1	
5,0 – 5,9	4		3	
6,0 – 6,9	3		0	
7,0 – 7,9	2	3,92	1	3,63
8,0 – 8,9	0		0	
9,0 – 9,9	1		0	
10,0 – 10,9	0		0	
11,0 – 11,9	0		0	
12,0 – 12,9	1		0	
13,0 – 13,9	1		0	
Total	34		12	

Sumber : Data primer

Tabel 9. Ketebalan endometrium pada kelompok tamoxifen premenopause dan postmenopause

TAM	Tidak menebal	Menebal	Jumlah	Nilai p
Pre	34	0	34	0,003*
Post	8	4	12	

* : Uji *Chi Square* TAM : Tamoxifen
 Pre : Premenopause Post : Postmenopause
 Sumber : Data primer

Tabel 10. Nilai rata-rata ketebalan endometrium pasien pada kelompok tamoxifen premenopause dan postmenopause

TAM	Mean	SD	Nilai p
Pre	3,92	3,03	0,694**
Post	3,63	1,61	

** : Uji T Independen Sumber : Data primer

Pada penelitian ini untuk menyatakan adanya penebalan endometrium digunakan *cut-off* ≥ 5 mm untuk postmenopause dan ≥ 14 mm untuk premenopause. Jumlah subyek yang mengalami penebalan endometrium hanya 8 subyek (12,1 %). Pada kelompok premenopause dengan tamoxifen tidak terdapat subyek yang mengalami penebalan endometrium. Pada kelompok postmenopause dengan tamoxifen didapatkan 4 subyek (33,3 %) dan pada kelompok postmenopause dengan aromatase inhibitor didapatkan 4 subyek (20 %) yang mengalami penebalan endometrium.

3. Lama pemberian terapi hormonal

Lama pemberian tamoxifen minimal 6 bulan dan terlama sebanyak 48 bulan. Pada subyek yang memperoleh aromatase inhibitor, durasi penggunaan terbanyak pada rentang 13 – 24 bulan seperti pada tabel berikut :

Tabel 11. Lama pemberian terapi hormonal

Lama pemberian terapi	Terapi Tamoxifen		Terapi Aromatase inhibitor	Total
	Premenopause	Postmenopause		
6 – 12 bulan	12 (35,4 %)	5 (41,7 %)	1 (5 %)	18 (27,3 %)
13 – 24 bulan	18 (52,9 %)	6 (50 %)	8 (40 %)	32 (48,5 %)
25 – 36 bulan	3 (8,8 %)	1 (8,3 %)	5 (25 %)	9 (13,6 %)
37 – 48 bulan	1 (2,9 %)	0 (0 %)	4 (20 %)	5 (7,6 %)
49 – 60 bulan	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (10 %)	2 (3 %)

Sumber : Data primer

Pada subyek yang memperoleh tamoxifen dalam penelitian ini, durasi penggunaan terbanyak pada rentang 13 – 24 bulan, yaitu sebanyak 24 subyek yang terbagi menjadi 18 subyek (52,9 %) pada kelompok premenopause dan 6 subyek (50 %) pada kelompok postmenopause.

4. Faktor risiko kanker payudara terkait paparan estrogen

Faktor risiko kanker payudara terkait paparan estrogen pada penelitian ini meliputi penggunaan kontrasepsi hormonal. Kontrasepsi hormonal digunakan oleh 29 (43,9 %) subyek baik kelompok pengguna tamoxifen maupun kelompok pengguna aromatase inhibitor.

Tabel 12. Faktor risiko kanker payudara terkait paparan estrogen berdasarkan jenis terapi

Faktor risiko	Terapi Tamoxifen		Terapi aromatase inhibitor	Total	Nilai p
	Pre	Post			
Kontrasepsi hormonal					
Ya	14 (38,9 %)	7 (70%)	8 (40 %)	29 (43,9 %)	0,877*
Tidak	22 (61,1 %)	3 (30 %)	12 (60 %)	37 (56,1 %)	
Jumlah anak					
0	0 (0 %)	1 (8,3 %)	2 (10 %)	3 (4,6 %)	0,216*
≥ 1	34 (100 %)	11 (91,7 %)	18 (90 %)	63 (95,4 %)	

* : Uji Chi Square, Pre : Premenopause, Post : Postmenopause

Sumber : data primer

Tabel 13. Faktor risiko ketebalan endometrium

Faktor risiko	Ketebalan endometrium		Total	Nilai p
	Menebal	Tidak menebal		
Kontrasepsi hormonal				
Ya	6 (75 %)	23 (39,7 %)	29 (43,9 %)	0,946*
Tidak	2 (25 %)	35 (60,3 %)	37 (56,1 %)	
Jumlah anak				
0	1 (12,5 %)	2 (3,5 %)	3 (4,5 %)	0,256*
≥ 1	7 (87,5 %)	56 (96,5 %)	63 (95,5 %)	
Usia > 35 thn	8 (12,5 %)	56 (87,5 %)	64	
Indeks Massa Tubuh				
Normal	6 (75 %)	57 (98,3 %)	63 (95,5 %)	0,037*
Overweight	2 (25 %)	1 (1,7 %)	3 (4,5 %)	

* : Uji Chi Square Sumber : Data primer

4. DISCUSSIONS

Rentang usia terbanyak pasien kanker payudara pada penelitian ini yaitu pada rentang usia 41 – 50 tahun. Hal tersebut sedikit bertentangan dengan yang disampaikan peneliti lain bahwa mayoritas penderita kanker payudara berada pada usia di atas 50 tahun¹¹. Puncak usia terbanyak pada penelitian ini sesuai dengan

penelitian sebelumnya untuk negara Asia, yaitu 41 – 50 tahun¹². Berdasarkan data Subdit kanker Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular (PPTM) Kemenkes RI terdapat sekitar 36.761.000 perempuan seluruh Indonesia yang berumur 30 – 50 tahun. Sejak tahun 2007 – 2013 deteksi dini yang telah dilakukan oleh perempuan sebanyak 644.951 orang (1.75 %) dengan penemuan suspek tumor payudara 1.682 orang (2,6 per 1000 penduduk)

Perbedaan puncak usia kejadian kanker payudara ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor. Perbedaan genetik dicurigai menjadi alasan kuat disamping faktor lain seperti gaya hidup. Gaya hidup wanita Asia masa kini yang banyak mengadopsi gaya hidup orang barat berbeda dengan tipikal wanita Asia dahulu yang lebih banyak mengkonsumsi sayuran segar, aktif secara fisik dan jauh dari alkohol. Faktor lain yaitu sektor lingkungan seperti polusi yang dialami akibat pertumbuhan industri di berbagai negara berkembang Asia.

Kontrasepsi hormonal biasanya mengandung hormon sex estrogen ataupun progesteron yang juga dapat diberikan secara kombinasi. Hormon ini memiliki efek berbeda pada setiap jaringan. Mekanisme pasti bagaimana kedua hormon ini dapat dihubungkan dengan risiko kanker payudara belum begitu jelas. Estrogen diketahui dapat meningkatkan rata-rata pembelahan sel epitel duktus payudara, sehingga meningkatkan probabilitas mutasi ataupun terhadap peningkatan kejadian mutasi yang telah ada sebelumnya. Sedangkan keberadaan progesteron maupun progestin dilaporkan dapat meningkatkan efek yang ditimbulkan oleh estrogen ini. Pada penelitian ini terdapat 29 (43,9%) subyek yang menggunakan kontrasepsi hormonal. Jumlah subyek kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi hormonal antara kelompok premenopause dan postmenopause dengan tamoxifen serta kelompok dengan aromatase inhibitor tidak jauh berbeda, yaitu 14 subyek (38,9 %) pada kelompok premenopause dengan tamoxifen, 7 subyek (70 %) pada kelompok postmenopause dengan tamoxifen dan 8 (40 %) pada kelompok dengan aromatase inhibitor. Nilai *p* yang diperoleh dengan uji *Chi Square* adalah 0,877 (>0,05). Hal tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal terkait paparan estrogen yang lama antara kelompok tamoxifen dan kelompok aromatase inhibitor.

Nullipara merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara. Nullipara merupakan status paritas dari seorang wanita yang menunjukkan bahwa wanita tersebut tidak pernah mengalami proses kehamilan. Proses kehamilan dapat mengurangi risiko kanker payudara melalui induksi perubahan persisten pada kelenjar payudara yang dapat menyebabkan payudara menjadi kurang peka terhadap berbagai faktor karsinogenik. Beberapa mekanisme yang mendasari yaitu dengan mengurangi respon payudara terhadap estrogen, mengurangi level hormon yang bersirkulasi, mengurangi jumlah sel stem payudara dan differensiasi sel epitel payudara¹³. Pada penelitian ini terdapat 3 subyek (4,6 %) yang nullipara. Jumlah subyek nullipara antara kelompok tidak jauh berbeda, yaitu 1 subyek (2 %) pada kelompok postmenopause dengan tamoxifen dan 2 (10 %) pada kelompok dengan aromatase inhibitor. Tidak terdapat subyek nullipara pada kelompok premenopause dengan tamoxifen. Nilai *p* yang diperoleh dengan uji *Chi Square* adalah 0,216 (>0,05). Hal tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara faktor risiko nullipara terkait paparan

estrogen yang lama antara kelompok dengan tamoxifen dan kelompok dengan aromatase inhibitor.

1. Hubungan antara penggunaan terapi hormonal dengan penebalan endometrium

Semua subyek dalam penelitian ini menjalani pemeriksaan USG transvaginal *gray-scale* untuk mengetahui ada tidaknya penebalan endometrium. Tidak terdapat korelasi antara penggunaan terapi hormonal tamoxifen dan aromatase inhibitor terhadap penebalan endometrium dengan nilai $p = 0,232$ ($p > 0,05$). Akan tetapi, terdapat hubungan antara status menstrual subyek penelitian dengan adanya penebalan endometrium dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$).

Rerata ketebalan endometrium pada kelompok premenopause dengan tamoxifen adalah 3,92 mm, pada kelompok postmenopause dengan tamoxifen adalah 3,63 mm dan pada kelompok dengan aromatase inhibitor adalah 2,92 mm. Nilai maksimum ketebalan endometrium pada kelompok premenopause dengan tamoxifen adalah 13 mm, pada kelompok postmenopause dengan tamoxifen adalah 7 mm dan pada kelompok postmenopause dengan aromatase inhibitor adalah 7 mm.

Perbedaan rerata ketebalan endometrium yang signifikan berbeda pada subyek dengan tamoxifen dan aromatase inhibitor kemungkinan disebabkan proses konversi lemak oleh enzim aromatase pada subyek premenopause yang tidak terlalu banyak memberikan pengaruh dalam menyediakan sumber estrogen endogen dalam tubuh. Sebaliknya pada subyek postmenopause sumber estrogen endogen banyak diperoleh dari konversi deposit lemak tubuh, sehingga kemungkinan terpapar estrogen dapat lebih besar.

Kelemahan pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah subyek penelitian yang minimal dan penggunaan terapi hormonal yang belum lama, terbanyak pada rentang 13 – 24 bulan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan tamoxifen lebih dari 5 tahun memiliki korelasi dengan kejadian penebalan endometrium, dimana mayoritas wanita yang diterapi dengan tamoxifen mengalami penebalan endometrium kurang dari 8 mm, namun kebanyakan dari mereka asimtomatik⁸. Prosedur pemeriksaan dengan ultrasonografi transvaginal masih merupakan pemeriksaan yang tidak lazim bagi sebagian masyarakat sehingga sebagian masyarakat masih enggan untuk melakukannya, terutama pada keadaan yang tidak mempunyai gejala terkait kelainan endometrium. Pada subyek tanpa keluhan atau gejala terkait endometrium tersebut (misalnya gejala pendarahan pervaginam), sulit untuk mendapatkan kesediaan subyek penelitian untuk berpartisipasi. Selain itu agar terjaring subyek penelitian dengan penggunaan terapi hormonal yang lebih lama dalam jumlah yang lebih banyak, proses pencarian seharusnya tidak hanya dilakukan pada instalasi radiologi saja.

2. Faktor risiko lain terhadap penebalan endometrium

Penebalan endometrium dapat dikaitkan salah satunya dengan timbulnya peningkatan paparan estrogen yang kontinyu. Paparan estrogen bisa terjadi secara endogen maupun eksogen. Peningkatan paparan endogen misalnya terjadi pada tumor fungsional ovarii atau pada wanita dengan obesitas. Sedangkan paparan estrogen eksogen misalnya terjadi pada wanita dengan terapi hormonal. Berbagai terapi hormonal meliputi terapi sulih hormon pada wanita postmenopause, terapi kanker hormonal seperti tamoxifen dan penggunaan kontrasepsi hormonal.

Penggunaan kontrasepsi hormonal serta temuan penebalan endometrium pada penelitian ini ditunjukkan pada tabel 5. Berdasarkan analisis data, diperoleh nilai $p = 0,946$ ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap penebalan endometrium. Hal ini berbeda dengan hasil yang didapat pada sebuah penelitian terhadap 462 wanita yang mengalami hiperplasia endometrium. Penebalan endometrium terjadi pada 51 subyek (16,8 %) dengan kontrasepsi hanya mengandung estrogen. Sedangkan pada subyek dengan kontrasepsi hormonal estrogen dikombinasikan dengan progestin tidak terdapat perbedaan risiko penebalan endometrium¹⁴.

Sebuah penelitian mengemukakan bahwa nullipara memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami hiperplasia endometrium dibandingkan wanita dengan status paritas lebih besar¹⁵. Penebalan endometrium yang terjadi pada 8 orang subyek dalam penelitian ini, hanya 1 subyek (12,5 %) yang merupakan nullipara. Berdasarkan analisis data, diperoleh nilai $p = 0,256$ ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nullipara dengan kejadian penebalan endometrium. Hal ini berarti tidak mendukung penelitian tersebut. Sedikitnya jumlah subyek yang mengalami penebalan endometrium pada penelitian ini merupakan faktor yang membuat kurang signifikan untuk mengetahui hubungan antara nullipara dengan kejadian penebalan endometrium.

Pada penelitian ini didapatkan pula adanya penebalan endometrium pada subyek yang memiliki indeks massa tubuh yang berlebih (*overweight*). Berdasarkan data dari WHO mengenai indeks massa tubuh yang telah disesuaikan dengan populasi Asia, $IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$ adalah *underweight*, sedangkan IMT normal dalam rentang $18,5 - 23 \text{ kg/m}^2$, dan IMT yang memiliki risiko kesehatan namun masih dapat diterima dan digolongkan sebagai *overweight* yakni $23 - 27,5 \text{ kg/m}^2$. Pada penelitian ini terdapat 2 subyek (25 %) yang *overweight* dan mengalami penebalan endometrium setelah mendapat terapi hormonal. Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi dikaitkan dengan efek endokrin dan inflamatorik dari jaringan lemak. Adiposit menghasilkan aromatase yang mengubah androgen ovarium menjadi estrogen, yang terlibat dalam memicu proliferasi endometrium. Dari analisis data, didapatkan nilai $p = 0,037$ ($p < 0,05$), hal tersebut menunjukkan adanya hubungan bermakna antara tingkat obesitas dengan penebalan endometrium pada pengguna terapi hormonal.

5. CONCLUSION

- Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penebalan endometrium pada pemeriksaan USG transvaginal dengan pemberian terapi hormonal pada penderita kanker payudara.
- Terdapat hubungan bermakna antara status menstruasi dengan penebalan endometrium pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi hormonal.
- Terdapat hubungan bermakna antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan penebalan endometrium pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi hormonal.

REFERENCES

1. Khambri D., 2015. Peran terapi hormonal pada kanker payudara. RSUP Dr. M. Djamil, Padang. Volume 38: 64-73
2. Suparman, E. 2014. Peran estrogen dan progesteron terhadap kanker payudara. FK Universitas Sam Ratulangi, Manado. Volume 6: (3);141-148
3. Kementrian kesehatan Republik Indonesia. 2012. Jika tidak dikendalikan 26 juta orang di dunia menderita kanker. Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release> (diakses 21 Agustus 2019)
4. Moy, B., 2008. Localized breast cancer. In Chabner, B.A., Lynch, T.J., Longo, D.L., eds. Harrison's manual of Oncology. The McGraw-Hill Companies. New York. 521-526
5. Sri Wahyuni, F. *et al.*, 2018. Evaluasi terapi adjuvant hormonal dan hubungannya terhadap outcome klinis pasien kanker payudara stadium dini di kota padang. Universitas Andalas, Padang. Volume 5(3):176-184
6. Fung, M.F.K. *et al.*, 2003. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecologic Oncology*. 91:154-159
7. Santa-Maria, G. A., 2020. Current surgical Therapy : Advaces in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Elsevier,, Inc. 13:702-706
8. Cohen, I. *et al.*, 2015. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *Israel*. 52:278-282
9. Seoud, M., *et al.*, 1999. Tamoxifen and Endometrial Pathologies: A Prospective Study. *Gynecologic Oncology*, 75:15-19
10. Torino, F.,*et al.*, 2012. Recognizing menopause in women with amenorrhea induced by cytotoxic chemotherapy for endocrine-responsive early breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 19:21-33
11. Gundermann, R. B., 2006. The Reproductive System. In : *Essential Radiology*. Ed. 2. Thieme. New York. 192-200
12. Leon, M. *et al.*, 2014. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis. *American institute of ultrasound in medicine*. 33:315-321
13. Opdahl *et al.*, 2011. Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. *British J Cancer*. 105(5):731-736
14. Lee M., *et al.*, 2020. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Seoul National University College of Medicine, Yonsei Med Journal*, 61(4): 317-322
15. Epplein M. *et al.*, 2008. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*, 168:563-570